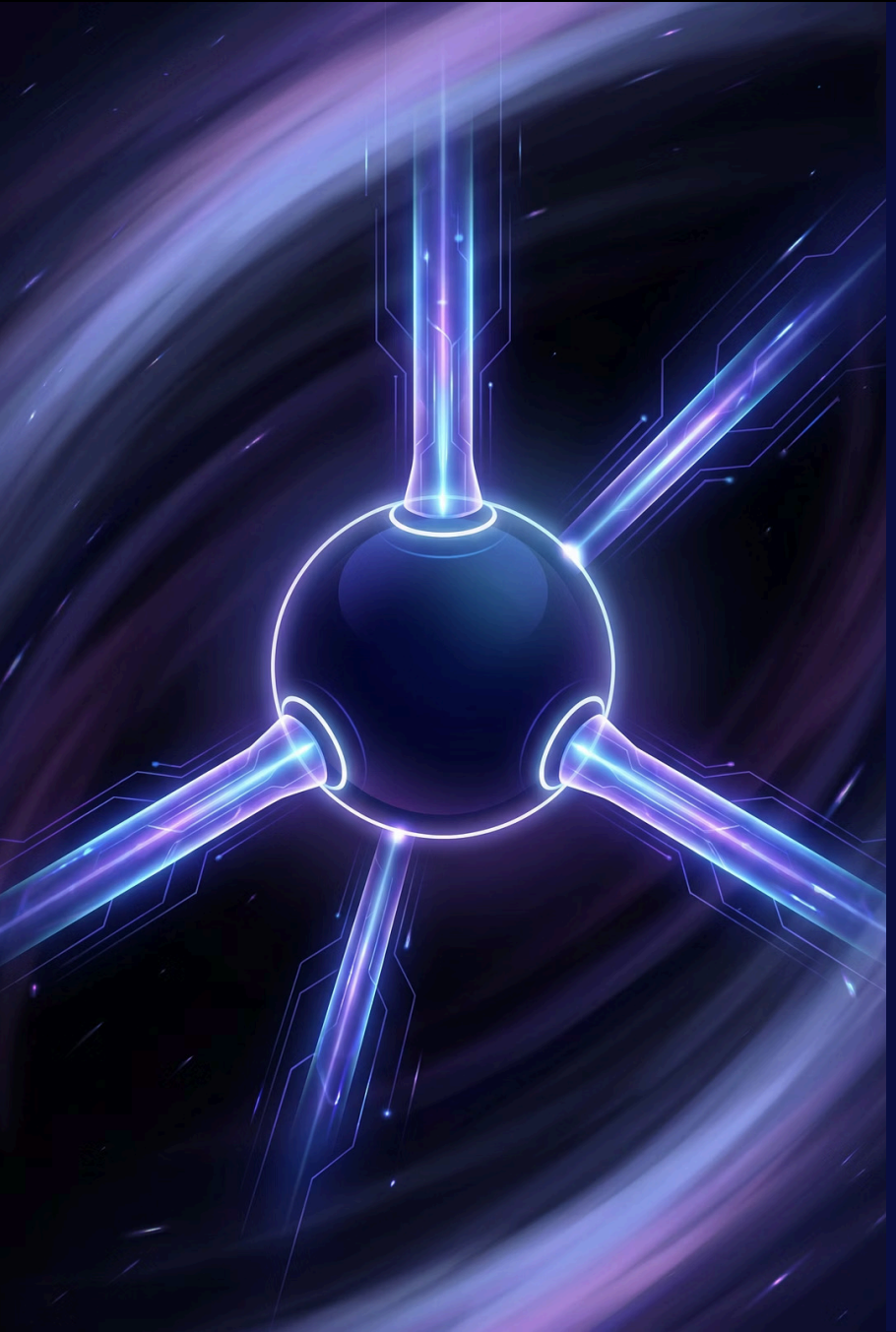
Sikloheksan Konformasyonları

Moleküler Mimaride Geometrik Nizam

Ders Sunumu · *Teradigma*



Karbon: Hayatın Yapı Taşı

Karbon, periyodik tablonun 6. elementidir — ama bu sıradan bir element değil.

→ Dört Bağ Kapasitesi

Dört bağ yapabilecek şekilde **donatılmıştır**

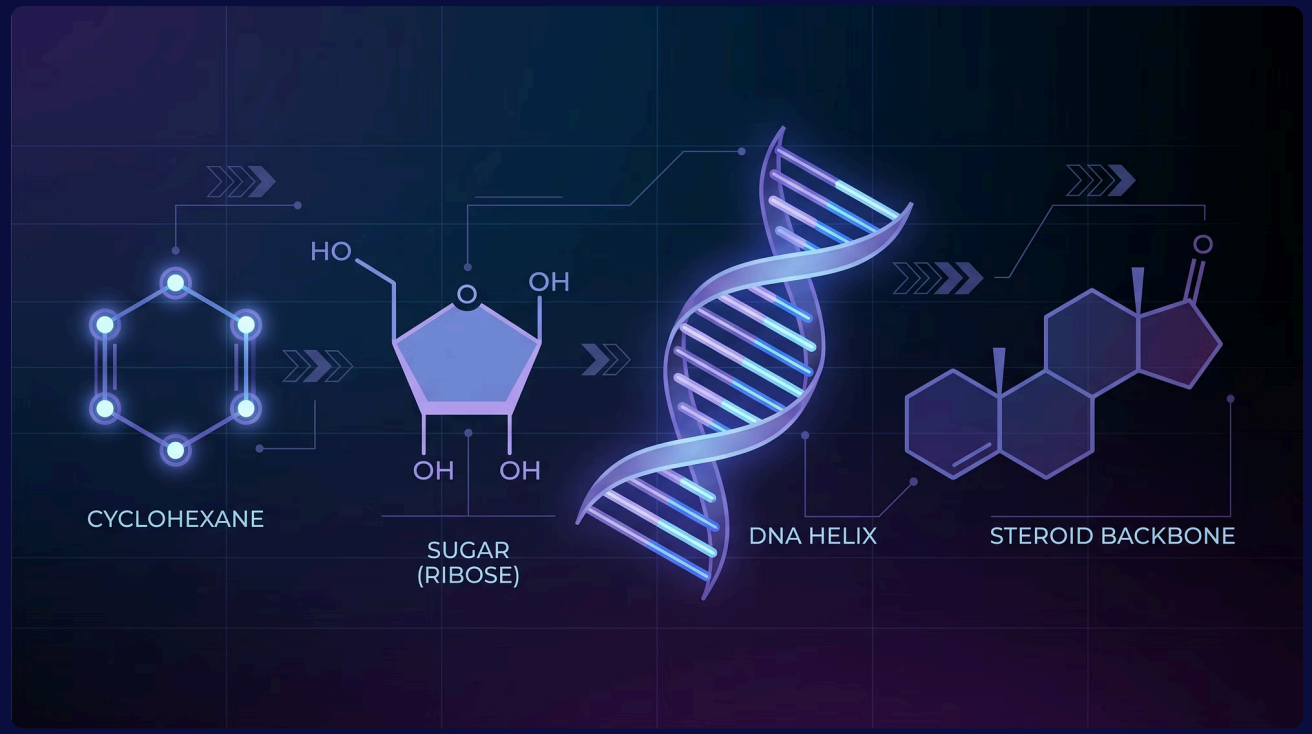
→ Uzaysal Geometri

Bu bağlar uzayda belirli bir geometri ile yönlendirilir

→ Evrensel İskelet

DNA'dan hücre zarlarına, ilaçlardan hormonlara kadar sayısız yapının iskeletini oluşturur

> Karbon atomunun bu özellikleri, kendi zatından kaynaklanan bir beceri değil — ona yüklenmiş bir **vazife ve donanımdır.**



Sikloheksan Nedir?

Sikloheksan (C_6H_{12}): Altı karbon atomunun bir halka oluşturmasıyla meydana gelen molekül.

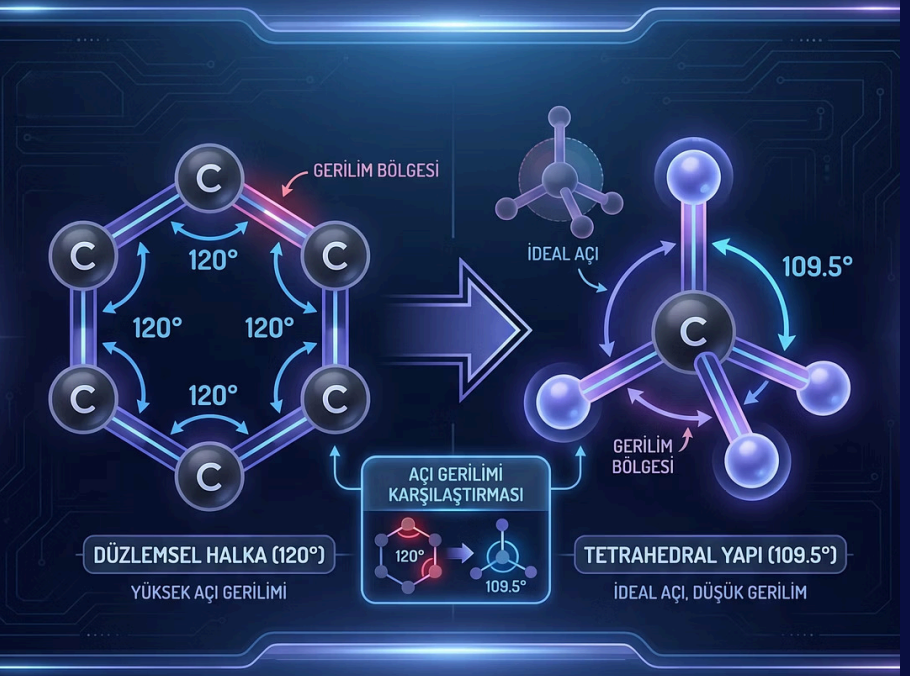
> Bu halkanın düz bir düzlemde kalmak yerine uzayda bükülerek farklı şekiller alması, moleküler mimarinin en çarpıcı detaylarından biridir.

Organik Kimyanın Temeli

Organik kimyanın temel çalışma konusu, canlılığın moleküler mimarisinin iskeleti

Biyolojik İmza

DNA ve RNA'nın şeker halkalarında, steroidlerde, nörotransmitterlerde, ilaç moleküllerinde imzası var



Neden Düz Durmaz?

Sikloheksan düzlemsel (planar) kalsaydı ne olurdu?

Altıgenin İç Açısı

Düzgün bir altıgenin iç açısı **120°'dir**

Karbonun İdeal Açısı

Ancak karbonun ideal bağ açısı **109.5°'dir**

Sonuç

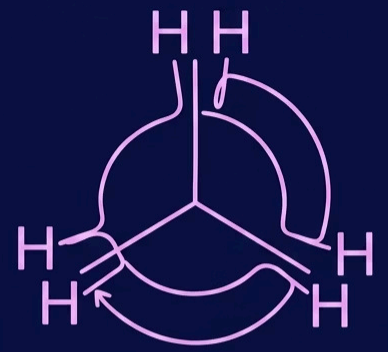
120°'lik zorlanma, bağlar arasındaki örtüşmeyi zayıflatır ve molekülün enerjisini yükseltir

Bu 10.5°'lik sapma, ciddi bir **açı gerginliği (Angle Strain / Baeyer Strain)** doğurur.

Üç Temel Gerginlik Türü — 1

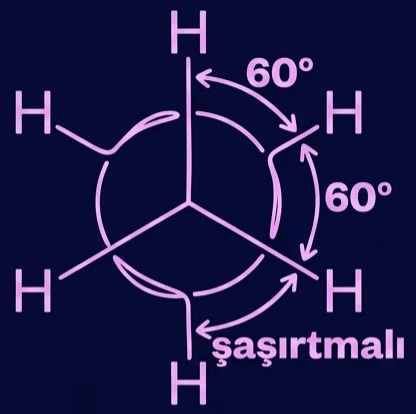
Açı Gerginliği (Angle / Baeyer Strain)

- Karbon, sp3 hibritleşmesiyle bağlarını uzayda birbirine en uzak konuma yönlendirir
- Bu yönelim, bağlar arasındaki açının **109.5°** olmasını gerektirir
- Açı bu idealden sapınca orbital örtüşmesi zayıflar, enerji yükselir



‘Burulma’

Çakışık (eclipsed) konumda elektron bulutu itişmesi



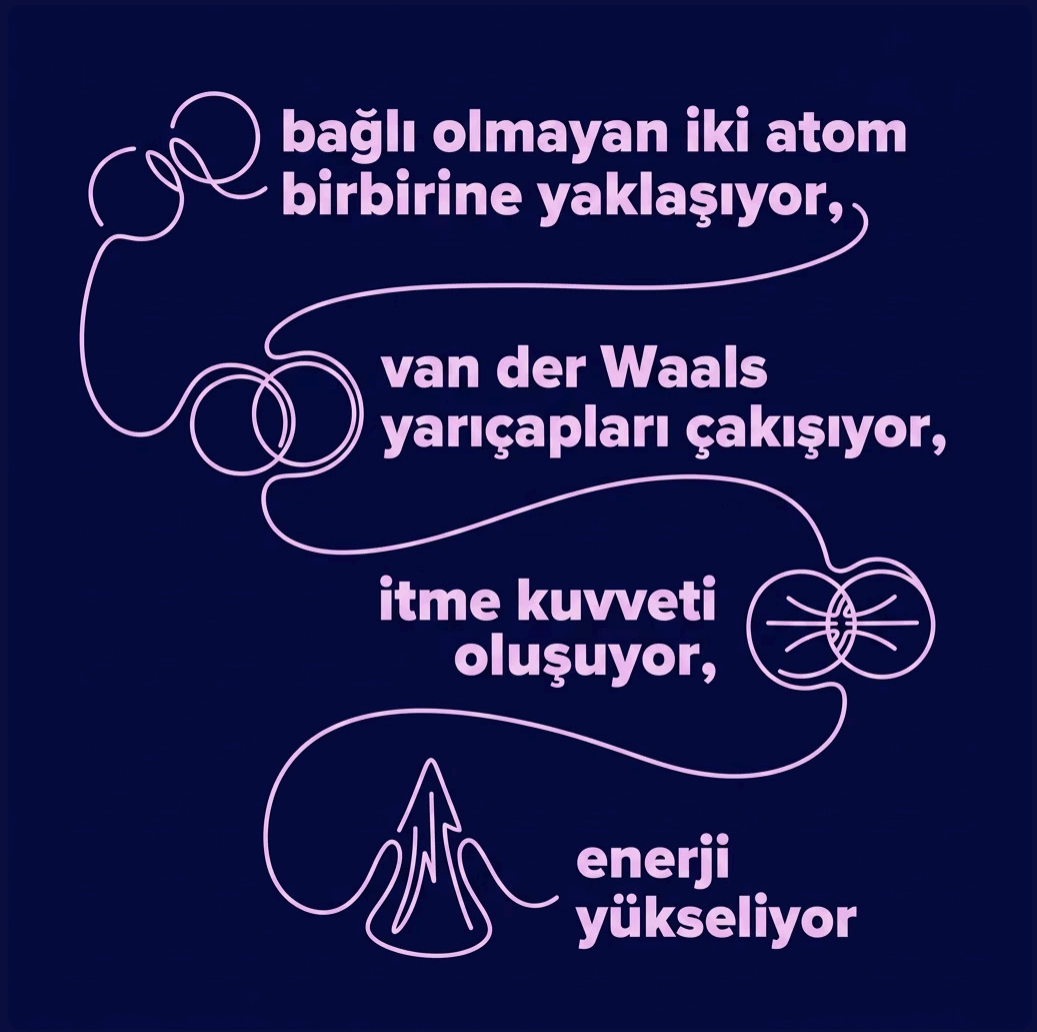
‘Kararlılık’

Şaşırtmalı (staggered) konumda kararlılık

Üç Temel Gerginlik Türü — 2

Burulma Gerginliği (Torsional / Pitzer Strain)

- Bitişik karbonlardaki bağlar "çakışık" (eclipsed) konuma gelirse elektron bulutları birbirini iter
- En kararlı hal, bağların birbirini ortaladığı **şaşırtmalı (staggered)** konumdur
- Düzlemsel sikloheksanda tüm C-H bağları çakışık olacağından burulma gerginliği maksimuma ulaşır

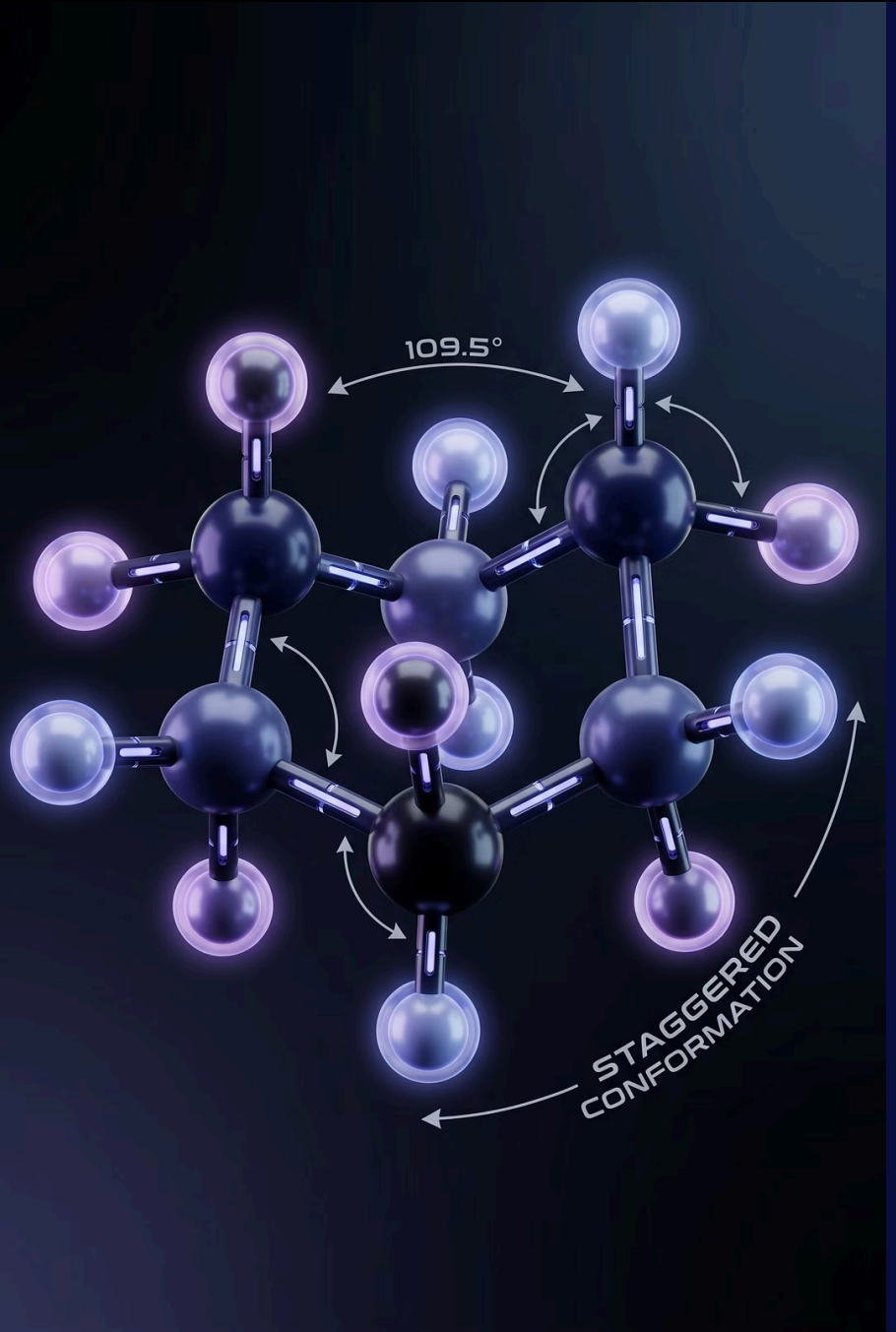


Üç Temel Gerginlik Türü — 3

Sterik Gerginlik (Steric / Van der Waals Strain)

- Doğrudan bağlı olmayan atomlar birbirine van der Waals yarıçaplarından daha çok yaklaşırsa elektron bulutları çakışmaya başlar
- Bu çakışma, itme kuvveti doğurur ve enerjiyi yükseltir

> Sikloheksan, bu üç gerginliği birden minimize edecek şekilde bükülmüş (puckered) konformasyonlar alacak biçimde tasarlanmıştır.



Sandalye Konformasyonu: Termodinamik Huzur

Sikloheksanın en düşük enerjili, en kararlı hali **Sandalye (Chair) Konformasyonudur.**

Bağ Açıları

Yaklaşık **111.4°** — ideal 109.5°'ye son derece yakın, açı gerginliği ihmal edilebilir

Şaşırtmalı Konumlama

Tüm bitişik C-H bağları mükemmel şaşırtmalı (staggered) konumda — burulma gerginliği neredeyse sıfır

> Bu form, termodinamik kararlılığı ve biyolojik işlevselliği aynı anda sağlayan optimum çözüm olarak yerleştirilmiştir.

Aksiyal ve Ekvatoryal Konumlar

Sandalye konformasyonunda hidrojenler iki gruba ayrılır:

Bu geometrik ayrım, molekülün kimyasal reaktivitesi ve biyolojik tanıma süreçleri için hayati önem taşır.

Aksiyal (Axial)

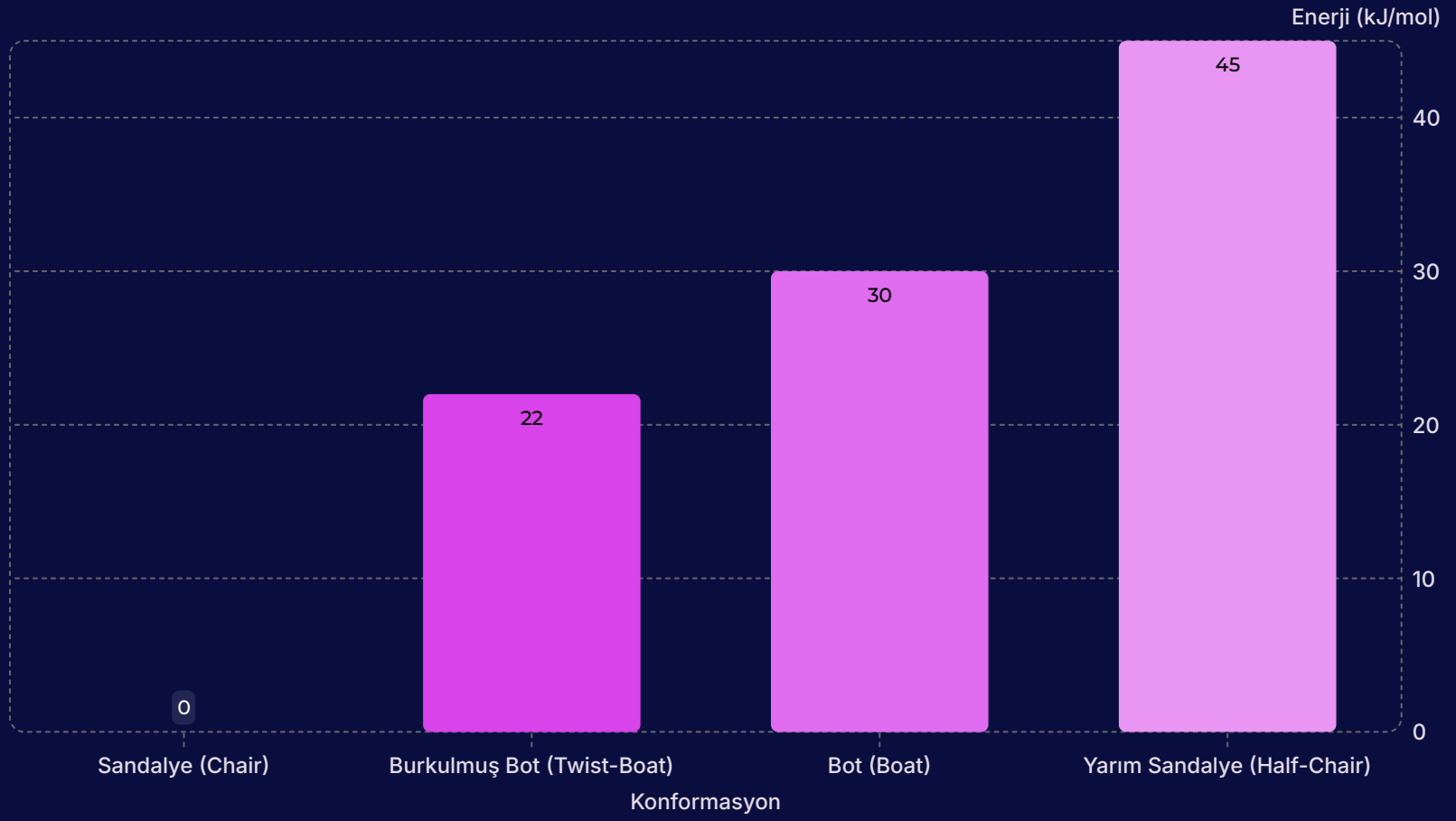
Halka düzlemine dik, üçü yukarı ve üçü aşağı bakan 6 bağ

Ekvatoryal (Equatorial)

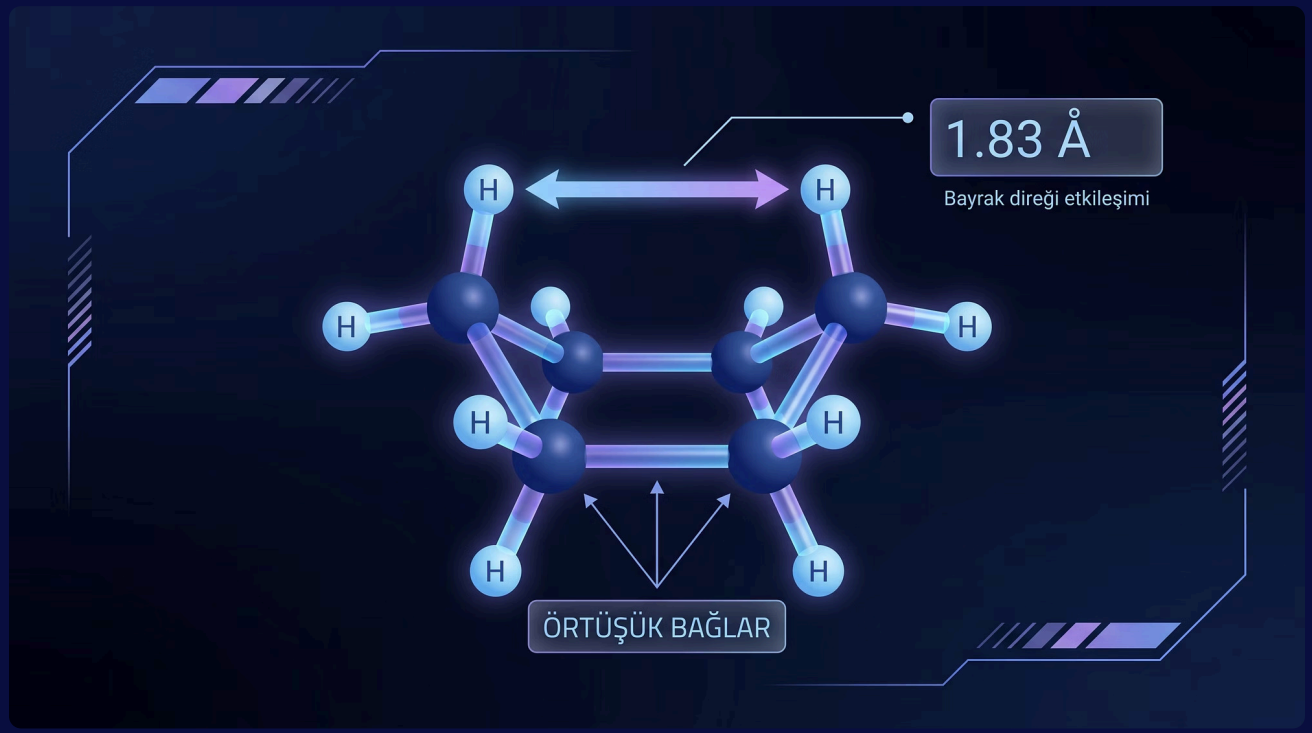
Halka düzlemine paralel, dışa doğru uzanan 6 bağ

Konformasyon Enerji Profili

Sikloheksan, termal enerjiyle farklı konformasyonlar arasında sürekli geçiş yapar:



Sandalye formu referans noktasıdır (0 kJ/mol). Yarım Sandalye, maksimum gerginlikle en yüksek enerji bariyerini oluşturur (~45 kJ/mol).



Bot Konformasyonu: Neden Kararsız?

Bot formunda iki kritik sorun, molekülü kararsızlığa iter:

> Molekül, bu enerji bariyerleri nedeniyle rastgele her şekle getirilmez; belirli bir "potansiyel enerji vadisi" içinde hareket ettirilir.

1 Bayrak Direği Etkileşimi

1. ve 4. karbonlardaki iç hidrojenler birbirine yaklaşık **1.83 Å** mesafeye kadar yaklaşır → sterik itme

2 Yüksek Burulma Gerginliği

Botun tabanındaki hidrojenler tam çakışık konumda → yüksek burulma gerginliği

Entropi: Reaktivitedeki Görünmez El

1,2-sikloheksankarboksilik asit amidin *cis* ve *trans* izomerleri incelendiğinde:

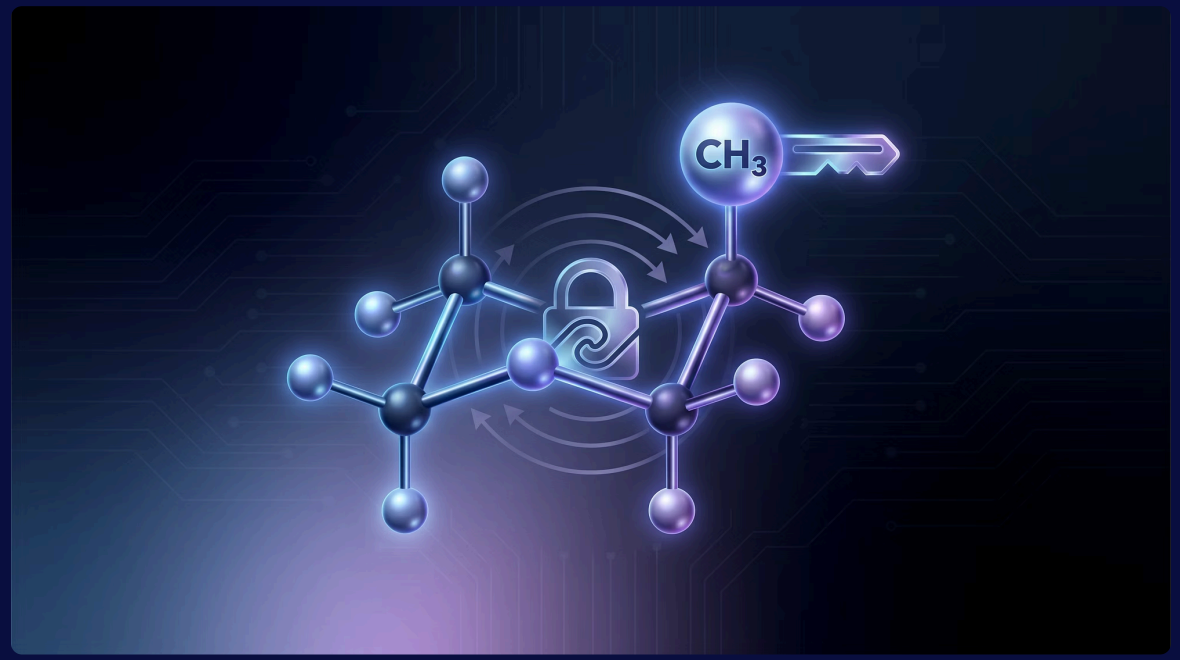
Cis İzomeri

Sandalye konformasyonunu korur; reaktif gruplar birbirine yakın konumlandırılmıştır

Trans İzomeri

Sandalye ve burkulmuş bot arasında sürekli geçiş sergiler; geometrik düzenlemeye ulaşmak istatistiksel olarak zorlaşır

Trans izomerinin reaktivitesi düşüktür — sebebi sterik engel değil, aşırı hareket serbestisi nedeniyle yaşanan büyük **entropi kaybıdır** ($\Delta\Delta S^{\ddagger} \approx 16$ cal·mol^{-1}·K^{-1}).



Rijitleştirme ile Reaktivite Kontrolü

Trans izomerine bir metil grubu eklenerek halka hareketliliği kısıtlandığında reaktivite dramatik şekilde artar.

> Bu bulgu şunu ortaya koyar: Moleküler tanımada sadece "anahtar-kilit" uyumu (statik yapı) değil, anahtarın "titreşimi" (dinamik entropi) de hesaba katılmıştır.

Halka hareketliliğinin kısıtlanması, entropi cezasını azaltarak reaktiviteyi artırır — bu prensip modern ilaç tasarımının temel araçlarından biridir.

London Kuvvetleri ve A-Değerlerinin Sınırı

Geleneksel modelde substituentlerin ekvatoryal konumu tercih etme gücü **A-değeri** ile ölçülür ve bu değerlerin toplanabilir olduğu varsayılır.

Polihalojenli sistemlerde bu basit aritmetik çöker:

London Dispersiyon Dengesi

Halojenler (F, Cl, Br) arasındaki sterik itme, **London Dispersiyon Kuvvetleri** ile dengelenir

Aksiyal Tercih

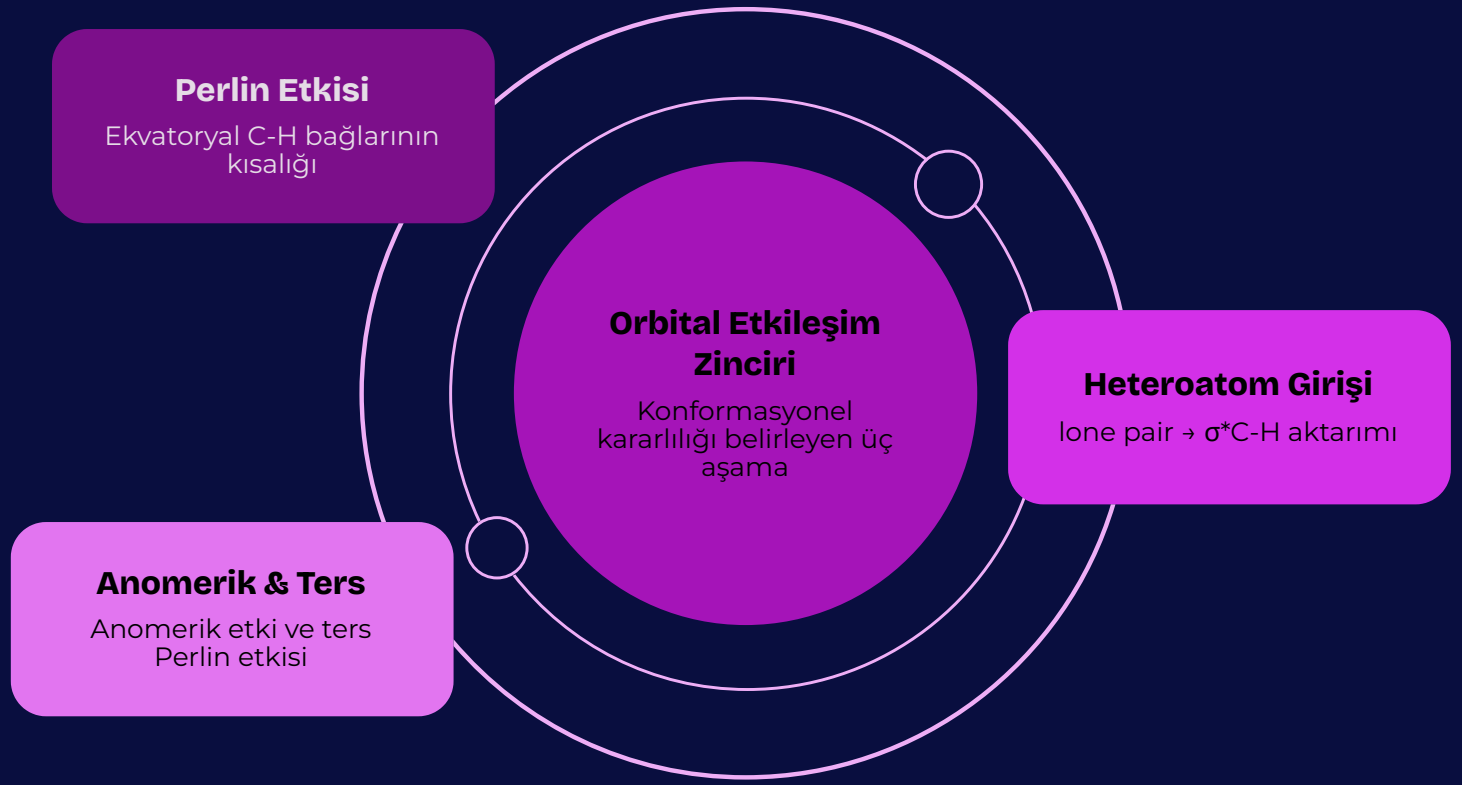
Bazı poliflorlu türevlerde **aksiyal** konformasyon, ekvatoryal olandan daha kararlı bulunmuştur

Klasik Olmayan H-Bağları

C-F bağları ile aksiyal hidrojenler arasındaki **klasik olmayan hidrojen bağları** bu tercihi açıklar

Hiperkonjugasyon ve Perlin Etkisi

Konformasyonel kararlılıkta sterik faktörlerin yanı sıra orbital etkileşimleri de belirleyicidir:



Ekvatoryal C-H bağları, halkanın C-C bağlarıyla daha uygun orbital örtüşmesi sağladığından genellikle daha kısadır. Heteroatom (O, S) halkaya girince lone pair elektronları komşu aksiyal C-H bağının karşı-bağ orbitaline (n → σ*C-H) aktarılır → bağ zayıflar ve uzar. Bu etki **Anomerik Etki** ve **Ters Perlin Etkisi** gibi fenomenleri doğurur.

DNA/RNA Omurgasında Orbital Etkileşimleri

Şeker halkasındaki bir oksijen atomunun konumu, tüm genetik materyalin kararlılığını etkileyen bir orbital etkileşimleri zincirini tetikler.

> Tek bir heteroatom konumu, milyarlarca harften oluşan genetik bilginin güvenilirliğini etkileyen bir parametre olarak yerleştirilmiştir.

DNA/RNA Omurgası Kararlılığı

Bu etkileşimler, DNA ve RNA omurgasının kararlılığında hayati rol oynar

Enzimatik Tanıma

Enzimlerin substratlarını tanımasında da belirleyicidir

Moleküler Makinelerde Sikloheksan

Nanoteknolojinin uç noktasında, sikloheksanın konformasyonel esnekliği "motor" mekanizması olarak kullanılmaktadır:

Moleküler Dişliler

Triptisen grupları, üç kanatlı pervane şeklindedir; kanatlar birbirinin boşluğuna girerek senkronize dönme hareketi (gearing) oluşturur

Moleküler Anahtarlar

Işık veya pH değişimiyle tetiklenen sandalye-sandalye dönüşümleri, ilaç salınımını kontrol eden akıllı malzemelerin temelini oluşturur

109.5°: Yaşamın Geometrik Sabiti

Karbon temelli yaşamın var olabilmesi, bu tek açıya bağlıdır:

01

Yegâne Geometrik Çözüm

109.5°, üç boyutlu uzayda dört noktanın birbirine en uzak konumda olabileceği **yegâne geometrik çözümdür**

02

Sikloheksanın Bükülmesi

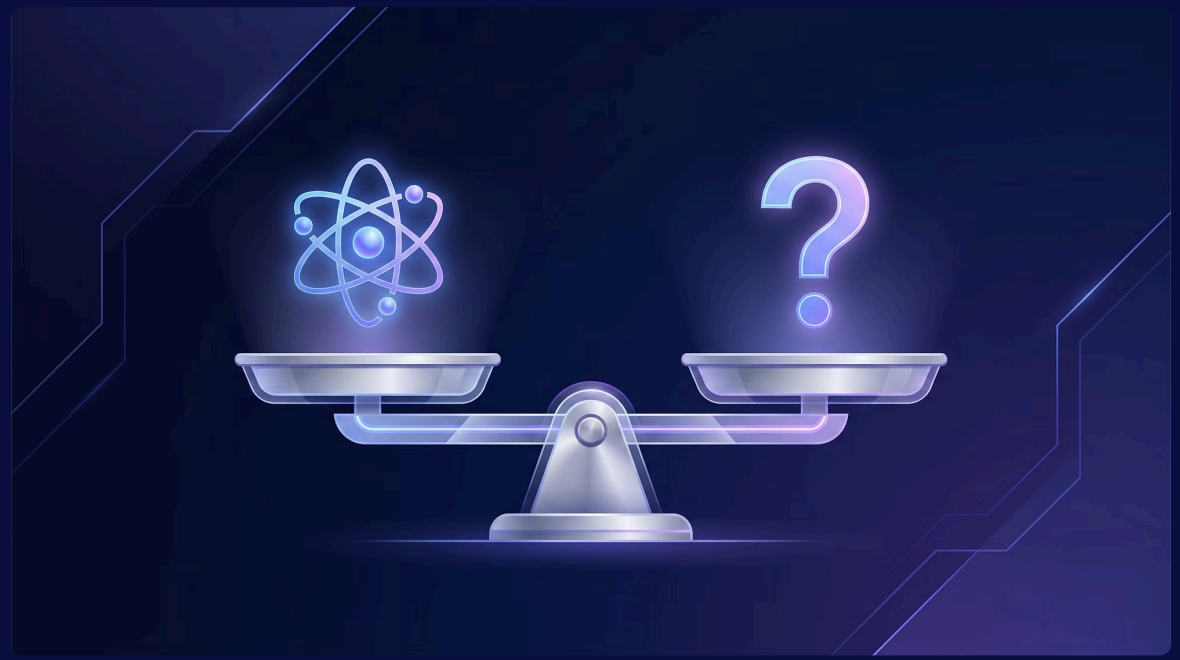
Sikloheksan bu açıyı korumak için bükülür; bağ açıları 111.4°'ye getirilir

03

Biyolojik Kararlılık

DNA/RNA ve proteinler, ancak bu gerginliksiz halkalar sayesinde kararlı sarmallar ve katlanmalar oluşturabilir

> 109.5° tesadüfi bir rakam değil — hayatın üzerine oturduğu geometrik bir sabit olarak belirlenmiştir.



Fail Sorunu: Atomlar mı Seçiyor?

Bilimsel metinlerde sıkça geçen "Molekül kararlı olmak **ister**", "Atomlar sterik engelden kaçmak **için** büküldü" gibi ifadeler dikkatli bir değerlendirme gerektirir.

> Doğru atıf: Sikloheksan, kuvvetlerin etkisiyle bükülmüş konuma **getirilir** — kendisi seçmez; kendisine çizilen enerji vadisinde hareket ettirilen bir "görevlidir."

Yanlış Atıf

Bir karbon atomunun "kararlı olma isteği" olamaz

Öngörü Yanılgısı

Bir molekül, gelecekte daha düşük enerjili olacağını bilip ona göre şekil alamaz

Gerçek Mekanizma

Bu geçişler, termodinamik yasalar ve kuantum mekaniksel kuvvetlerin etkisiyle gerçekleştirilir

Hammadde ile Eser Arasındaki Fark

Altı karbon ve on iki hidrojen atomu, tek başlarına rastgele bir yığın oluşturur.

Bu atomlarda şu özellikler **yoktur:**

❌ Sandalye Şekli

Atomlar tek başlarına bu geometriyi oluşturamaz

❌ Biyolojik Tanıma

Biyolojik tanıma kapasitesi yoktur

❌ İlaç Özelliği

İlaç olma özelliği yoktur

Bu özellikler, atomların belirli bir geometri, açı ve mesafeyle konumlandırılması sonucunda ortaya çıkar — tıpkı tuğlaların bir mimarın planıyla saraya dönüşmesi gibi.

Steroidler: Rijit İskelet Neden Zorunlu?

İnsan hormonu olan östrojen, testosteron, kortizol ve kolesterolün tamamı **Steroid Çekirdeği** üzerine inşa edilmiştir.

> Eğer bu halkalar esnek olsaydı, steroid molekülleri sürekli şekil değiştirecek ve hormonların reseptörlerine "anahtar-kilit" uyumuyla bağlanması imkânsız hale gelecekti.

Halka Yapısı

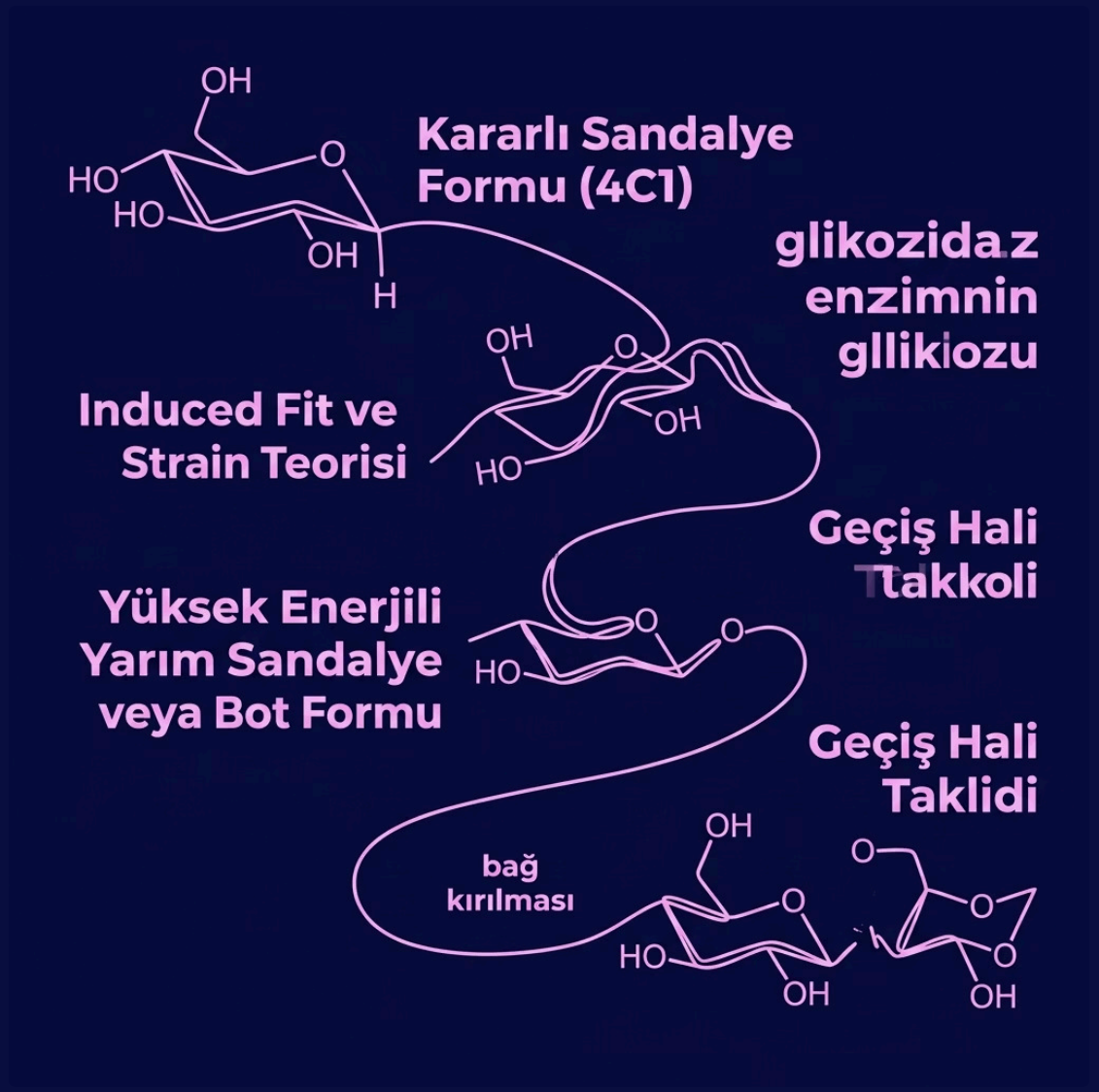
A, B, C halkaları: altılı (sikloheksan benzeri); D halkası: beşli

Trans Kenetlenme

Halkalar **trans pozisyonunda** kenetlenmiştir → molekül rijit, düz ve kararlı

Karbonhidratlar ve Enzimatik Kataliz

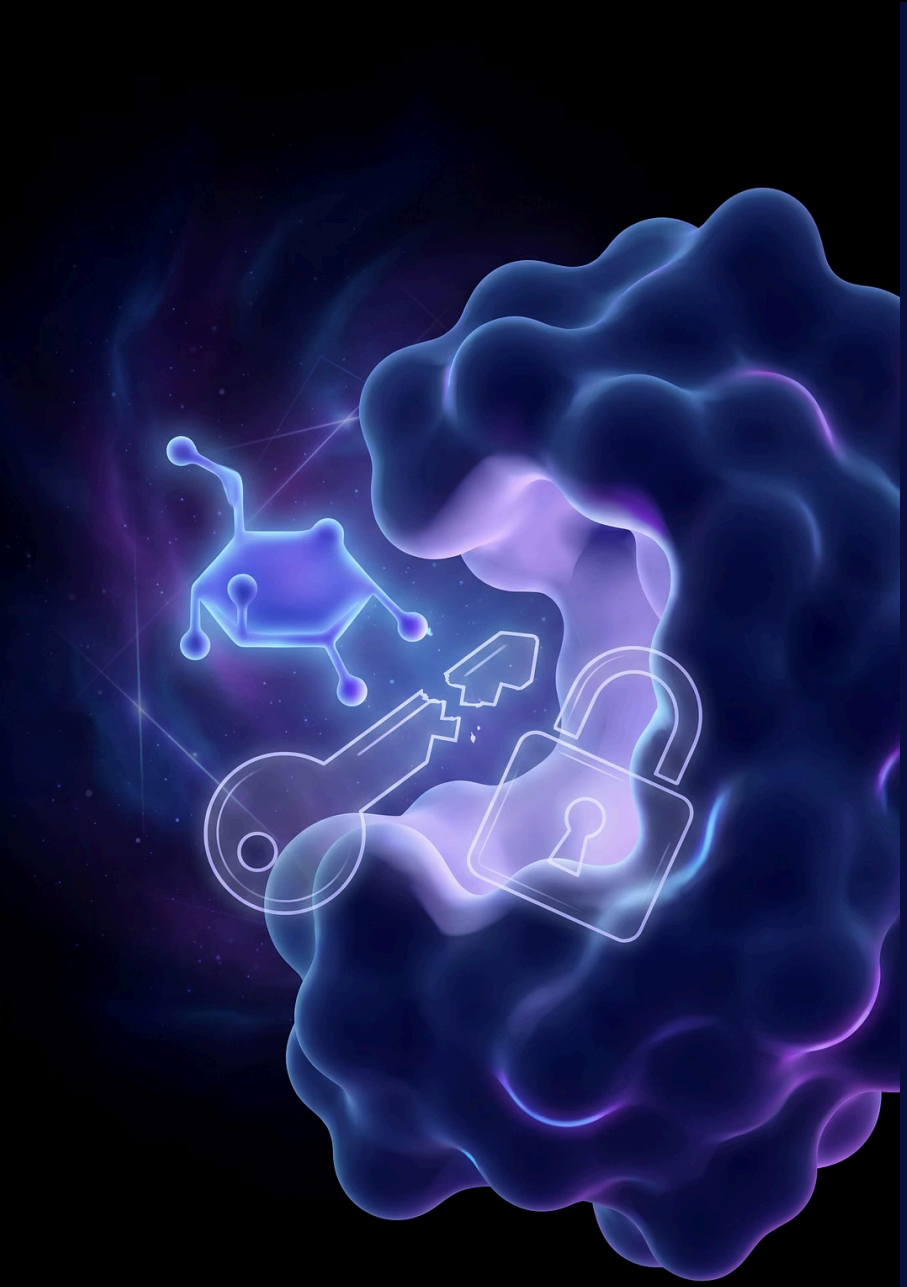
Glikoz gibi şekerler sandalye konformasyonunu (⁴C1 formu) tercih eder.



Ancak şekerleri parçalayan enzimler (Glikozidazlar) bu kararlı formu zorla **Yarım Sandalye** veya **Bot** formuna bükmek zorundadır:

→ **Geçiş Hali Taklidi**
Enzimler, şekerin geçiş halini taklit eden yüksek enerjili konformasyonu tanıyacak şekilde tasarlanmıştır

→ **Bağ Kırılmasının Kolaylaştırılması**
Şekeri bükerek bağ kırılmasını kolaylaştırır (Induced Fit ve Strain teorisi)



Yanlış Konformasyon, Ölümcül Sonuç

Şekerin konformasyonu yanlışsa veya enzim bu bükülmeyi gerçekleştirecek yapıya sahip değilse (mutasyon), şeker parçalanamaz.

Bu durum ciddi hastalıklara yol açar:

Mukopolisakkaridozlar

Glikozaminoglikanların birikimi nedeniyle çoklu organ hasarı

Glikojen Depo Hastalıkları

GSD Tip I / Von Gierke hastalığı — glikojenin parçalanamaması

> Halkanın doğru zamanda doğru şekle getirilememesi, canlının ölümüyle sonuçlanabilir — mikro âlemdeki geometrik düzenin makro âlemdeki hayatla bağı bu kadar sıkıdır.

İlaç Tasarımında Konformasyonel Kısıtlama

Çok esnek bir ilaç molekülü, proteine bağlandığında "donmak" zorunda kalır → büyük entropi maliyeti (enerji cezası).

Çözüm: İlaç kimyagerleri, **ön-organize (pre-organized)** rijit moleküller tasarlar:

01

Rijit İskelet Seçimi

Sikloheksan halkaları, spiro-sistemler veya köprülü halkalar kullanılır

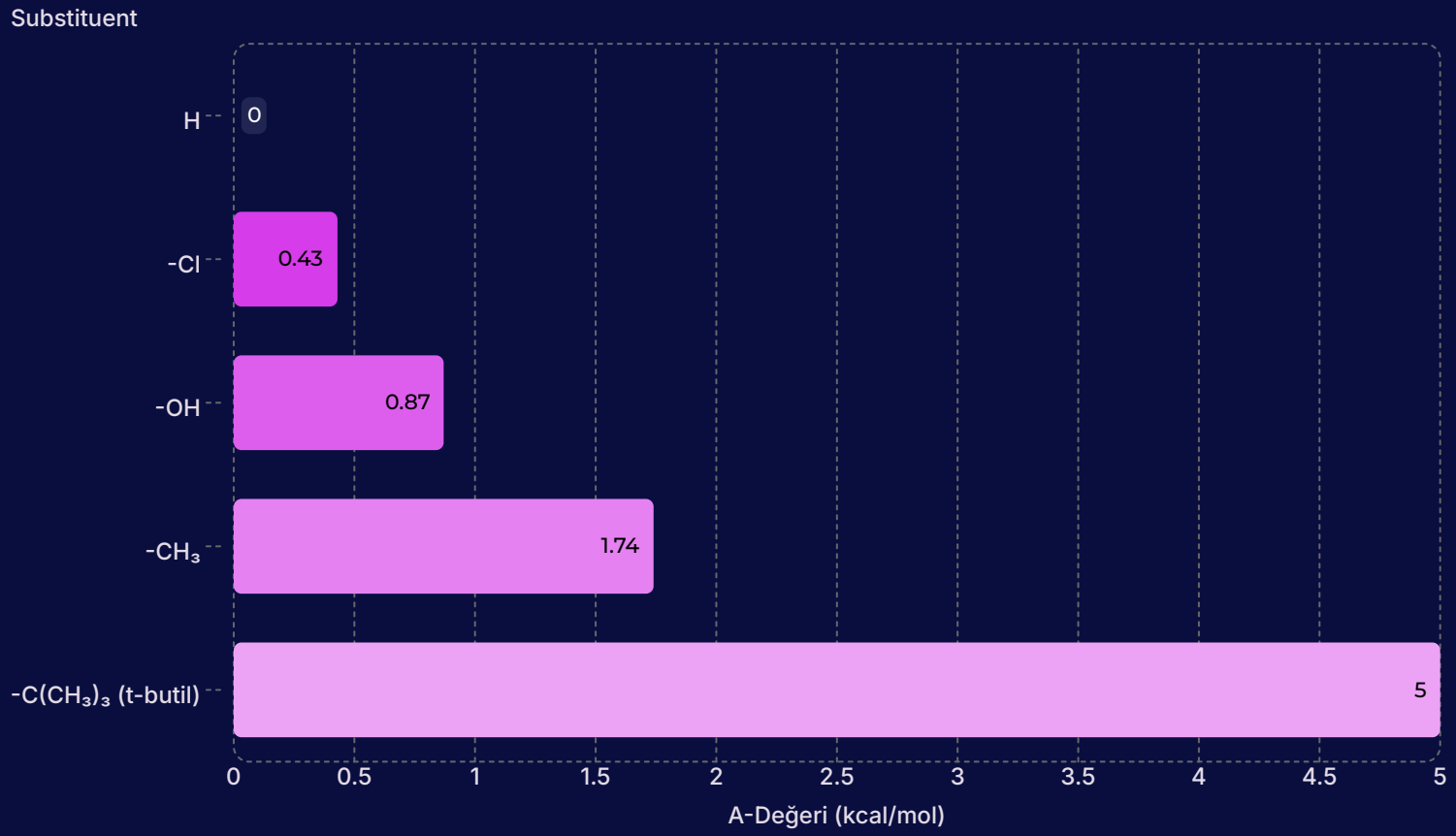
02

Klinik Uygulama

2023'te geliştirilen c-Met inhibitörleri (akciğer kanseri ilacı), **sikloheksan-1,3-dion** iskeletinin sağladığı rijidite sayesinde yüksek etkinlik göstermiştir

A-Değerleri: Ekvatoryal Tercihin Ölçütü

Substituentin ekvatoryal konumda olma eğilimi A-değeriyle ölçülür; değer büyüdükçe ekvatoryal tercih güçlenir:



t-Butil grubu (>5.0 kcal/mol) halkayı sandalye formunda kilitler (conformational locking). -Cl'nin düşük A-değeri, uzun C-Cl bağının sterik itmeyi azaltmasından kaynaklanır.

Özet: Geometrik Nizamın Katmanları

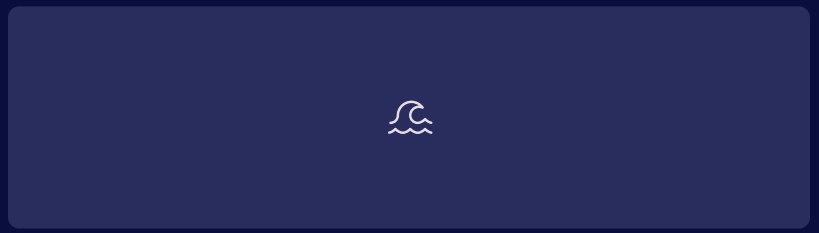
Sikloheksan konformasyonları, birbirini tamamlayan dört katmanda işletilmektedir:

Tasarım İzi

Cansız atomların bu hassas dengeyi "kendiliğinden" kurması değil, kendilerine yüklenmiş yasalar çerçevesinde bu nizama getirilmeleri söz konusudur

Biyolojik İşlev

Steroidlerin rijiditesi, enzimatik kataliz ve genetik materyalin kararlılığı bu geometriye bağlıdır



Dinamik Kontrol

Entropi, hiperkonjugasyon ve London kuvvetleri reaktiviteyi ve konformasyon tercihlerini ince ayarla yönetir

Geometrik Temel

109.5° tetrahedral açı, açı/burulma/sterik gerginliklerin minimize edilmesiyle sandalye formunu zorunlu kılar